

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICA

Daniela Marini de Andrade

**ANÁLISE DAS CONCENTRAÇÕES DE UREIA E CREATININA EM SORO E
PLASMAS COM EDTA E CITRATO DE SÓDIO**

Juiz de Fora

2016

Daniela Marini de Andrade

**ANÁLISE DAS CONCENTRAÇÕES DE UREIA E CREATININA EM SORO E
PLASMAS COM EDTA E CITRATO DE SÓDIO**

**Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado ao departamento de ciências
farmacêuticas da Universidade Federal de Juiz
de Fora, como requisito parcial para a obtenção
do grau de farmacêutico.**

**Orientador: Prof. Dr. José Otávio do Amaral
Corrêa**

Juiz de Fora

2016

Daniela Marini de Andrade

ANÁLISE DAS CONCENTRAÇÕES DE UREIA E CREATININA EM SORO E
PLASMAS COM EDTA E CITRATO DE SÓDIO

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado como requisito parcial para a obtenção do
grau de farmacêutico, do curso de farmácia da
Universidade Federal de Juiz de Fora, apresentado
para seguinte banca examinadora:

Aprovado em 07 de julho de 2016.

Prof. Dr. José Otávio do Amaral Corrêa
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Me. Juliana Brovini Leite
Universidade Federal de Juiz de Fora.

Prof. Me. Chislene Pereira Vanelli
FACSUM

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que contribuíram para que sua realização fosse concretizada.

AGRADECIMENTO

Primeiramente a Deus quem permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida não somente nestes anos como universitária, mas em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

Aos meus pais e meus irmãos pelo apoio e amor, vocês são a base que sustenta meus sonhos e desperta a vontade de vencer. Ao Everton pela paciência de sempre.

Ao professor José Otávio, pela confiança em mim depositada, e por estar sempre disposto a melhor atender, proporcionando que chegasse até aqui.

A professora Juliana pela dedicação, paciência e inteligência, sempre disposta a compartilhar seus conhecimentos, nunca mediu esforços para realização desse trabalho.

A professora Paula pela atenção e pelo seu grande auxílio na análise estatística.

A universidade Federal de Juiz de fora pelo ensino de excelência, aos funcionários e os voluntários do Hospital Universitário.

Aos meus amigos de curso pelo apoio.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a concretização desta pesquisa.

RESUMO

Atualmente a doença renal crônica é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo, seu diagnóstico precoce é de fundamental importância. Os biomarcadores mais utilizados para avaliação da função renal são a ureia e a creatinina séricas. Este estudo objetivou comparar os resultados das dosagens de ureia e creatinina entre amostras de soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio, como forma de determinar se esses biomarcadores também podem ser influenciados pelo plasma. Nesta pesquisa, foram incluídas 100 amostras de pacientes admitidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora que apresentavam valores dentro e fora da referência. Todos os resultados foram comparados pelo teste de *Wilcoxon* pareado, com um $p < 0,05$ indicando significância estatística. Observou-se diferenças estatisticamente significativas comparando os valores de ureia coletados em tubo de soro e EDTA ($p = 0,0016$), bem como a comparação entre as amostras coletadas em soro e citrato de sódio ($p < 0,0001$). A mesma diferença estatisticamente significativa foi observada quando comparado os valores de creatinina sérica e EDTA ($p = 0,0147$) e entre os valores de soro e citrato de sódio ($p < 0,0001$).

Palavras-chave: Doença renal crônica, ureia, creatinina, soro e plasma.

ABSTRACT

Currently chronic kidney disease is considered a public health problem worldwide, its early diagnosis is crucial. Biomarkers most used for assessment of renal function are urea and serum creatinine. This study aims at comparing the results of serum urea and creatinine from serum and plasma EDTA and sodium citrate, in order to determine whether these biomarkers can also be influenced in plasma. In this study, we included 100 specimen from patients admitted to the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora whose values was in or out of the reference. All the results were compared using the Wilcoxon test, with $p < 0,05$ indicating statistical significance. There was a statistically significant difference between the urea's values collected in serum and EDTA tube ($p = 0,0016$) as well as the comparison between saline and citrate tube ($p < 0,0001$). The same statistically significant difference was observed when we compared serum creatinine and EDTA values ($p = 0,0147$) and between the serum and citrate values ($p < 0,0001$).

Keywords: chronic kidney disease, urea, creatinine, serum and plasma

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	09
OBJETIVO	14
REVISÃO LITERATURA	15
MATERIAIS E MÉTODOS	19
RESULTADOS	22
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	33
CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICE	42

1 INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Crônica (IRC), também chamada doença renal crônica(DRC), é consequente à perda lenta e progressiva da capacidade de funcionamento dos rins (1). Em diretriz, no ano de 2002 a *Kidney disease outcomes quality Initiative (K/DOQI)*, publicou que é considerado portador da DRC, o paciente que apresenta lesão renal ou redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (onde a mesma seja inferior a 60 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea), por três meses ou mais independente da causa (2).

Os rins são órgãos vitais, cuja principal função é filtrar o sangue, removendo resíduos e excesso de água do organismo. Mantém, assim, a homeostasia, regulando as concentrações séricas e plasmáticas através da absorção e excreção de substâncias e íons filtrados nos glomérulos (1,3). Sendo ainda, o responsável por produzir hormônios como a eritropoetina que estimula produção de hemácias, renina que regula a pressão arterial. Responsável pela conversão da 25(OH) vitamina D em 1,25(OH)D₃, que atua no metabolismo dos ossos equilibrando a concentração de cálcio e fósforo no organismo, além das cininas e prostaglandina (3).

Pessoas de qualquer raça, sexo ou idade podem ser afetadas, entretanto, a doença apresenta maior frequência em pacientes com idades avançadas (4). Doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica, obesidade e o *diabetes mellitus* são fatores que frequentemente levam ao desenvolvimento de doença renal em muitos pacientes (5). Ainda, o uso prolongado de drogas nefrotóxicas e o desenvolvimento de sepse, geralmente após grandes cirurgias ou períodos prolongados de internação, levam também ao desenvolvimento da doença (4,6).

A doença renal crônica leva a inúmeras complicações, entre elas se destacam a doença cardiovascular e anemia, que estão associadas a um pior prognóstico e a maiores índices de mortalidade (7). Promove ainda, o desenvolvimento de uma complexa síndrome urêmica, com inúmeros efeitos no sistema nervoso, respiratório, musculoesquelético, imunológico, endócrino e metabólico comprometendo e delimitando a saúde do paciente (1). E quando em

terapia renal substitutiva, é comum, os pacientes apresentarem quadros de depressão e ansiedade (8).

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE), durante a pesquisa panorâmica da saúde brasileira, demonstraram que, no ano de 2013, a doença renal crônica representava 1,4% das doenças crônicas de prevalência em todo o país. A distribuição da doença em grandes regiões foi também apresentada, sendo o maior índice na região Sul, onde representam 2,1% das doenças crônicas, Centro-oeste 1,6%, Sudeste 1,3%, Norte e Nordeste 1,2% (9). Em Juiz de fora no ano de 2015, 1700 pessoas com doença renal crônica estavam cadastradas no instituto mineiro de estudo e pesquisa em nefrologia (IMEPEN) (10).

Atualmente, com a constatação do rápido aumento de sua prevalência, a IRC é considerada um problema de saúde pública, com alto impacto econômico, visto que o tratamento medicamentoso e hemodiálise impossibilitam o indivíduo de realizar suas atividades rotineiras (11).

Logo, entende-se a extrema importância do diagnóstico prévio da insuficiência renal, permitindo adoção de medidas para diminuir sua progressão e os consequentes danos. Em relação ao monitoramento e prevenção da doença é importante identificar, de forma precoce, os pacientes que apresentam filtração glomerular diminuída, pois as manifestações clínicas permanecem silenciosas até a doença situar-se no estágio final, que leva a necessidade de diálise e/ou transplante. É com apoio nessas observações que se preconiza a utilização de testes laboratoriais clínicos para o diagnóstico e acompanhamento da doença (11).

Com o declínio da função renal e consequente diminuição da taxa de filtração glomerular, a concentração de qualquer analito produzido no corpo em uma proporção constante e eliminado unicamente pela filtração glomerular, apresentará suas concentrações aumentadas na corrente sanguínea, uma vez que os rins se encontram com dificuldades para remover os produtos de degradação produzidos quando o corpo realiza suas funções regulares (4).

Os principais biomarcadores séricos e plasmáticos utilizados para avaliação da função renal são a ureia e creatinina, que podem ser dosadas por exames laboratoriais clínicos de rotina (11). A avaliação prévia da disfunção renal, por meio da dosagem de ureia e creatinina é amplamente utilizada para avaliação da filtração glomerular, pois as dosagens apresentam boa correlação, são de origem endógena e livremente filtradas pelos glomérulos (4,12).

A ureia é sintetizada no fígado a partir da degradação da amônia, formada pelo produto do catabolismo proteico, sendo assim, estreitamente relacionada com a dieta e doenças hepáticas. É uma substância livremente filtrada pelos rins, porém sofre, em parte, reabsorção tubular. Por isso deve ser dosada e avaliada simultaneamente com a creatinina para uma boa avaliação da função renal (13).

Já a creatinina, é um produto da degradação de uma proteína chamada creatina fosfato, que atua no funcionamento dos músculos. Assim, sua produção está intimamente relacionada com a massa muscular. A creatinina é também livremente filtrada nos rins e não sofre reabsorção tubular, embora uma pequena quantidade seja secretada ativamente. Sendo assim é considerada como o melhor padrão para se avaliar a filtração renal. Seu nível sérico sofre influência da idade, superfície corpórea, sexo e drogas que inibem a secreção tubular, uso prolongado de tratamentos medicamentosos como fenobarbital e hormônios do crescimento, fatores esses que devem ser avaliados durante a interpretação do resultado da creatinina sérica e plasmática (13,14,15).

Atualmente, a reivindicação da sensibilidade da creatinina vem ganhando força, propondo como altamente vantajoso o uso do marcador cistatina C, também chamado proteína traço gama, principalmente na identificação de pacientes com declínio menor de disfunção renal. Porém, a cistatina C não foi testada em muitas condições, não sendo ainda completamente esclarecidas suas limitações e as situações em que estão, de fato, indicadas as suas aplicações (15,16). As conclusões existentes levam a uma correlação linear positiva forte entre a cistatina C e a creatinina, mesmo quando se analisa a presença em baixas concentrações séricas e plasmáticas (17).

É sábio dizer que a creatinina e cistatina C enquanto analitos de baixo peso molecular, em situações de baixa taxa de filtração renal, vão apresentar concentrações elevadas na corrente sanguínea, demonstrando precisão para a identificação de alterações na filtração renal (6,18). Porém a creatinina é, ainda, o marcador endógeno mais utilizado para monitorar a função renal de um paciente, mesmo nos estágios precoces de doença renal, assim como após o transplante, auxiliando no ajuste da terapia imunossupressora (17,19,20).

Quando se faz comparações entre as variações biológicas da ureia e creatinina extra renais, rapidamente demonstram quão diferentes são os motivos que elevam e diminuem a concentração sérica desses biomarcadores, porém é clara a percepção que, em quadros de insuficiência renal crônica, ambas apresentam valores elevados. Ressalta-se, desse modo, a importância desses marcadores na avaliação da taxa de filtração glomerular, sendo sensíveis para detectar pequenas alterações na função renal de um indivíduo (2).

O objetivo principal de qualquer teste clínico é garantir um diagnóstico seguro e eficiente. Sendo assim, é preciso ter rigor técnico, mantendo uma padronização de trabalho em todas as fases envolvidas na realização do exame clínico. Na pré-analítica onde realiza as etapas iniciais de coleta e entrega da amostra, envolvem muitas pessoas, (paciente, prescritores, recepcionista, flebotomista) o que pode ajudar a entender o relato de que 70% dos erros que são registrados em exames clínicos ocorrem nessa fase, necessitando de uma atenção especial. Já a fase analítica, onde ocorre a execução da análise propriamente dita, há o envolvimento do farmacêutico e automação, o que diminui a probabilidade de erros (21, 22).

No entanto, para realizar as dosagens de ureia e creatinina sérica, e comprovar o diagnóstico com segurança da DRC é preciso orientar o paciente, coletar e armazenar as amostras de forma correta. Durante a coleta, é importante que sejam colhidas amostras com as quantidades suficientes para análise. Entretanto, os exames clínicos que exigem pequenos volumes sanguíneos e aqueles que podem ser realizados com pequenas quantidades de amostras são mais adequados, uma vez que a venopunção de grandes volumes e coleta em

vários tubos diferentes é difícil, pois geram incômodos para o paciente principalmente se esse for uma criança (23).

É inegável a constatação de um rápido aumento na prevalência da DRC, o elevado custo do tratamento e o risco do surgimento de novas doenças, mas o que realmente faz a diferença quando se pensa no que é possível fazer é que, desde que foram descobertas medidas efetivas para prevenir a progressão da doença renal, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem mudar o curso dessa história.

O ponto de partida para o desenvolvimento desse estudo advém da lacuna do conhecimento das variações nas concentrações de ureia e creatinina em soro e plasma contendo ácido etileno diamino tetracético (EDTA) e citrato de sódio na avaliação da função renal, uma vez que as bulas dos fabricantes relatam que as dosagens podem ser realizadas em soro ou plasma, porém somente são recomendadas em plasmas se todas as outras análises desses mesmos analitos sejam realizadas em plasma(24).

2 OBJETIVOS

Objetivo geral: Comparar as concentrações de ureia e creatinina em soro e plasmas, coletados em pacientes do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF).

Objetivos específicos:

I Medir os níveis de ureia e creatinina em amostras de soro;

II Medir os níveis de ureia e creatinina em amostras de plasmas com EDTA e citrato de sódio;

III Avaliar se houve diferenças significativas entre as concentrações de ureia e creatinina em soro e plasmas;

IV Verificar se as variações, nas diferentes concentrações, influenciam na correlação de ureia e creatinina entre as amostras.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As concentrações de ureia e creatinina sanguínea são mantidas pelo equilíbrio entre sua produção e sua excreção pelos rins. Nas últimas décadas, esses biomarcadores foram amplamente utilizados na avaliação da função renal e, atualmente, são determinados, na maioria das vezes, por testes colorimétricos utilizando espectrofotômetro (25, 26, 27).

A ureia sanguínea é determinada pelo método ultravioleta (UV), que utiliza um teste enzimático e fotometria em UV usando cinética de dois pontos. A ureia é hidrolisada pela urease, gerando amônia e dióxido de carbono. A reação da amônia reduz a absorbância, que é proporcional à concentração de ureia na amostra. Já a creatinina sérica é comumente medida pelo método picrato alcalino conhecido como método de *Jaffé*. Esse método tem como fundamento a reação do picrato em meio alcalino tamponado, com prévia desproteinização com ácido pícrico, obtendo-se um cromógeno, que é medido em 510 nm (28). A formação do cromógeno tem velocidade proporcional a concentração da creatinina (29). Este método está sujeito à interferências por glicose, frutose, ácido úrico, ácido ascórbico, cefalosporina, entre outros (30).

Outro método, muito utilizado é o enzimático, que possui menor interferência, porém sofre influência ainda de alguns compostos como 5-fluorocitosina, etansilato, dopamina e outras substâncias (31). Um estudo japonês mostra também que a idade, sexo e estatura parecem afetar os níveis de creatinina sérica (32). Os métodos enzimáticos são superiores aos métodos de *Jaffé*. No entanto, existe o método de *Jaffé* compensado, onde um valor constante de 26,5 $\mu\text{mol/L}$ (0,3 mg/dL) são subtraídos do resultado do *Jaffé*, o valor subtraído tem o intuito de compensar outros cromógenos diferentes da creatinina que tiveram seus valores registrado pelo aparelho. Sendo assim possível equiparar o valor do teste de *Jaffé* aos resultados enzimáticos (30).

Em 2014, foi publicado um estudo, utilizando 102 amostras de soro em que, a ureia sérica, quando determinada através do método enzimático espectrofotométrico, possuía como referência a concentração entre 15 e 39

mg/dL, limite de sensibilidade de 2,5 mg/dL. A creatinina sérica foi determinada pelo método cinético espectrofotométrico de *Jaffé*. O teste da creatinina possuía faixa de referência de 0,5 mg/dL a 1,2 mg/dL e limite de sensibilidade de 0,03 mg/dL (29).

Na literatura existem vários estudos que foram baseados nos métodos colorimétricos. Em 2010, um estudo realizado em soro de pacientes diabéticos, divididos em dois grupos, um com diabéticos nefropatas e outro com diabetes sem nefropatia, utilizando o método colorimétrico como análise da creatinina sérica, obtiveram resultados de creatinina de $1,03 \pm 0,06$ para os que possuíam nefropatia, e $0,85 \pm 0,02$ para os não nefropatas. A taxa de filtração glomerular (TFG) obtida no grupo com nefropatia foi significativamente menor do que a observada no grupo sem nefropatia ($67,9 \pm 2,5$ mL/min/1,73 m² e $77,4 \pm 2,3$ mL/min/1,73 m², respectivamente (34).

Em outro estudo realizado em 2010, em pacientes com idade superior a 77 anos, portadores de hipertensão arterial, que apresentavam problemas na funcionalidade dos rins devido à presença de linfoma causado por células do sistema imune, os valores de ureia e creatinina séricas, dosados por colorimetria, foram de 70 e 2,2 mg/dL respectivamente (37).

Quando estudado, no mesmo ano, pacientes que passaram pelo procedimento de biópsia renal, foi observado que esses desenvolveram danos renais que, possivelmente, surgiram após a realização do procedimento. Foi possível constatar, por meio de exames colorimétricos, que pacientes com lesões renais de menores danos apresentaram creatinina sérica média de $2,86 \pm 2,34$ mg/dl. No entanto, na avaliação dos pacientes que apresentaram danos renais maiores, com idade próxima a 44 anos, valor de creatinina sérica foi de $2,80 \pm 2,90$ mg/dL e TFG 34,6 mL/min (35).

Em 2011 foi realizada uma pesquisa para avaliar a função renal de pacientes que trabalhavam em uma fábrica particular. No presente estudo foi realizada dosagens em soro, por método colorimétrico, de creatinina em 53 indivíduos. Os valores médios de creatinina foram $0,88 \pm 0,1$ mg/dL, sendo $0,86 \pm$

0,1 para pessoas do sexo feminino; e $1,01 \pm 0,008$ para o sexo masculino, com amplitude de variação de 0,58 a 1,08 mg/dL. Não foram encontrados indivíduos acima do valor de normalidade, já que o laboratório onde foram realizados os exames tem como faixa de normalidade valores de 0,4 a 1,3 mg/dL de creatinina (36).

Em 2014, foi realizado um estudo no Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) , utilizando animais. Neste estudo as concentrações de creatinina do soro foram determinadas por técnicas baseadas no método de *Jaffé* modificado. O estudo registrou ainda a medida da ureia no soro, por meio da absorvância. Foram avaliados animais que possuem, em estudos padronizados valores de $0,50 \pm 0,01$ mg/dL como referência para creatinina sérica, e os resultados encontrados para os animais submetidos ao jejum foram de $0,53 \pm 0,09$ e para os que não estavam em jejum $0,62 \pm 0,02$. O trabalho concluiu que o jejum se mostrou desnecessário, sendo que foi precisa a medida do marcador no soro pelo método colorimétrico, na avaliação da função renal dos animais (33).

Como demonstrado nos estudos citados acima, a medida dos biomarcadores séricos, por métodos colorimétricos, foi precisa em todos os pacientes e animais, sejam esses saudáveis ou portadores de DRC. O soro é o material padrão para a realização de testes bioquímicos, porém a utilização do plasma pode ser útil por diversos motivos (29).

Para avaliação, no plasma, de ureia e creatinina são utilizados anticoagulantes comuns ao meio clínico, como o EDTA e o citrato de sódio. Estes anticoagulantes, em particular, são derivados de um ácido fraco, atuam como agentes quelantes, com ação específica sobre os íons de cálcio. No sangue possuem a capacidade de interferir na cascata da coagulação inibindo a formação do coágulo (38,39). Entretanto, o uso de plasmas na patologia clínica permanece controverso pelo desconhecimento sobre a interferência dos anticoagulantes nos métodos de análise (32).

Em 2012, uma pesquisa realizada no laboratório de análise clínicas e ambientais Metrocamp/Veris/IBTA em Campinas (SP), os autores avaliaram a interferência do citrato de sódio, e concluíram que esse anticoagulante diminuiu os valores de ureia e creatinina quando comparados com amostras sem anticoagulantes (40).

Pensando nessas interferências, um estudo em Santa Catarina, publicado recentemente comparou valores de diferentes analitos bioquímicos em amostras de plasmas, utilizando como anticoagulantes, heparina, EDTA, citrato de sódio e fluoreto de sódio, com amostras de soro, em animais saudáveis. Foram então realizadas análises bioquímicas de ureia e creatinina, e observaram que não houve diferença significativa entre os valores encontrados no soro e nestes diferentes anticoagulantes (32).

Em um estudo, realizado em 2001, amostras de plasma com EDTA 10% foram utilizadas para determinar valores de ureia e creatinina em animais, pelo método colorimétrico, com o objetivo de substituir o soro pelo plasma. Valores de ureia e creatinina em plasma com EDTA 10%, mantido à temperatura ambiente, foi de 40,27 mg/dl e 1,16 mg/dL, respectivamente. Já em amostras analisadas em soro os valores de ureia e creatinina foram, respectivamente, 44,28 mg/dL e 1,05 mg/dL (43).

Na literatura tem-se o registro de um estudo que, para diagnóstico da DRC, foram realizadas dosagens de biomarcadores em plasma, porém sem referenciar qual anticoagulante foi utilizado. Foram estudados 100 pacientes em terapia intensiva. O resultado das análises colorimétricas para pacientes considerados sem deficiência renal, foi de 10 a 40 mg/dL de ureia, e 0,8 à 12 mg/dL de creatinina. E todos os pacientes portadores de DRC apresentavam ureia maior que 40 mg/dL e creatinina acima de 1,2 mg/dL. Avaliação plasmática desses biomarcadores foi considerada padrão ouro para caracterização da doença renal nesse trabalho (42).

Outro estudo publicado em 2010, com um total de 119 pacientes, sendo 27 em diálise peritoneal, 30 em hemodiálise, 32 em pré-diálise e 30 com hipertensão

arterial. Para esses pacientes foi avaliada a função renal medindo os níveis no plasma de ureia e creatinina. Como resultado, esses valores foram mais elevados no grupo com DRC em diálise em comparação com os hipertensos sem danos renais, sendo esses resultados equivalentes aos encontrados em soro para portadores da disfunção renal (41).

4 MATERIAL E MÉTODO

Foi realizada uma análise quantitativa em 100 amostras de sangue de pacientes admitidos no Hospital Universitário de Juiz de Fora HU/UFJF, de ambos os gêneros, acima de 18 anos de idade, com e sem diagnóstico de doença renal, para avaliar se havia diferenças significativas entre as concentrações de ureia e creatinina em soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio.

Os indivíduos foram selecionados a partir do prontuário médico, em que constava o pedido para dosagem de ureia e creatinina séricas, e que concordaram em participar da pesquisa. Foram formados dois grupos para o estudo, sendo um grupo de pacientes com valores de ureia e creatinina alterados, e outro de pacientes com valores de ureia e creatinina dentro da referência. Para selecionar esses grupos foram incluídos pacientes atendidos a nível ambulatorial, que não apresentavam dado clínico de doença renal, e pacientes que realizavam hemodiálise, como forma de obter valores dentro e fora da normalidade. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

As amostras de soro foram submetidas à centrifugação a 3400 rpm por 5 minutos, e as amostras coletadas em EDTA e citrato de sódio foram submetidas à mesma rotação por 10 minutos. Em seguida foram realizadas às análises das concentrações de ureia e creatinina, em soro e plasmas. Todas as amostras foram analisadas logo após a centrifugação.

As análises de ureia e creatinina foram realizadas pelo método enzimático UV, utilizando o aparelho Labmax 560 do Laboratório de Análises Clínicas HU/UFJF, unidade Dom Bosco. Os valores de referência empregados para ureia e creatinina foram 10 a 45 mg/dL e 0,50 a 1,20 mg/dL, respectivamente.

As amostras sanguíneas foram prontamente analisadas e os resultados comparados estatisticamente. Primeiramente foi realizada uma avaliação da distribuição dos dados e observou-se que os mesmos não seguiam a distribuição normal (Teste de *Kolmogorov-Smirnov*). Assim, optou-se para análise estatística a utilização de testes não paramétricos, como o teste de *Wilcoxon* pareado. O nível de significância utilizado foi de 0,05 para todas as análises.

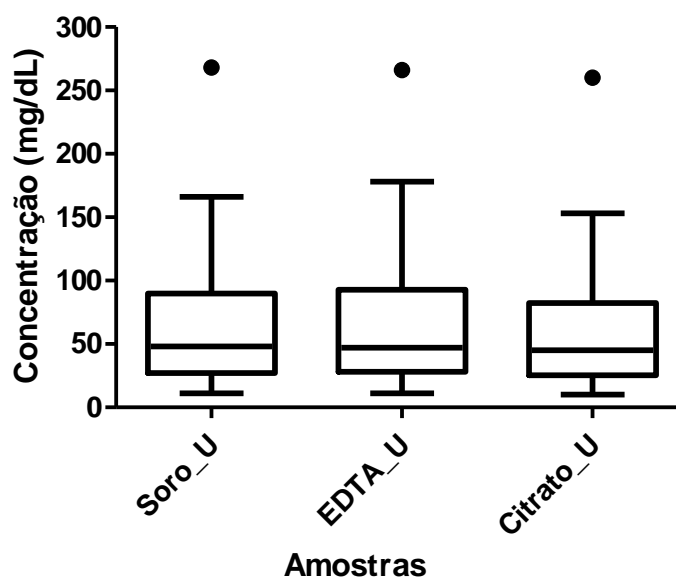
Este trabalho foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora, parecer número 1.460.250

5 RESULTADOS

Os resultados das análises de ureia e creatinina das amostras coletadas em soro (padrão de referência) dos 100 pacientes do estudo foram comparados com os resultados das amostras coletadas em EDTA e citrato de sódio, utilizados como anticoagulantes, para avaliar se apresentavam diferenças estatisticamente significativas. Os valores de referência empregados foram os utilizados no Hospital Universitário, sendo para ureia e creatinina foram 10 a 45 mg/dL e 0,50 a 1,20 mg/dL, respectivamente.

Os resultados das dosagens de ureia, realizadas em soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio, estão representados abaixo, na **Figura 1**.

Figura 1- Apresentação dos valores referentes à dosagem de ureia em soro e plasmas de EDTA e citrato de sódio.



* $p = 0,0010$ (soro e EDTA); $p < 0,0001$ (soro e citrato)

Fonte própria

A partir da avaliação do gráfico Boxplot para as amostras, pode-se observar a presença de um *outlier* (paciente 52) para os três tipos de coleta, que não foi retirado para análise estatística, uma vez que é uma situação que faz parte da rotina laboratorial. Nota-se também que os valores das medianas são muito próximos entre os tipos de coleta e os resultados abaixo da mediana apresentam menor variabilidade que os resultados acima (**Tabela 1**). Em relação aos resultados das dosagens, podemos perceber que os 25% dos resultados, entre o primeiro quartil e a mediana, apresentam uma diferença de no máximo 21 mg/dL, já entre a mediana e o terceiro quartil podemos ter uma diferença de até 45,75 mg/dL.

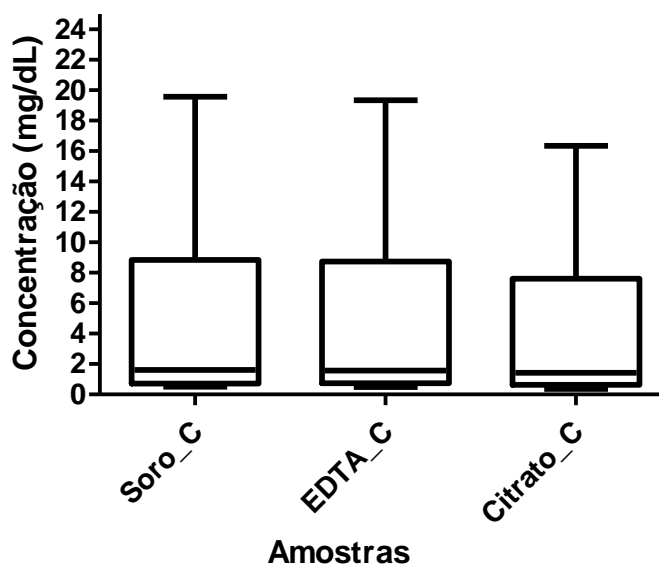
Tabela 1- Apresentação dos valores mínimo e máximo, mediana e quartis referentes à dosagem de ureia em soro e plasmas de EDTA e citrato de sódio

	Soro (mg/dL)	EDTA (mg/dL)	Citrato (mg/dL)
Minimum	11,00	11,00	10,00
1º quartil	27,00	28,00	25,25
Median	48,00	47,00	45,00
3º quartil	89,75	92,75	82,25
Maximum	268,00	266,00	260,00

Fonte própria

Os resultados dos valores de creatinina também foram distribuídos a partir das dosagens realizadas em soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio, e estão representados na **Figura 2**.

Figura 2- Apresentação dos valores referentes à dosagem de creatinina em soro e plasmas de EDTA e citrato de sódio



Fonte própria

Observa-se, a partir do Boxplot, que as medianas das dosagens de creatinina nas amostras de soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio estão próximas, e os resultados abaixo da mediana apresentam-se menor variabilidade que os resultados acima. Os resultados, entre o primeiro quartil e a mediana, apresentam uma diferença de no máximo 0,89 mg/dL, já entre a mediana e o terceiro quartil podemos ter uma diferença de até 7,22 mg/dL, como mostra a **Tabela 2**.

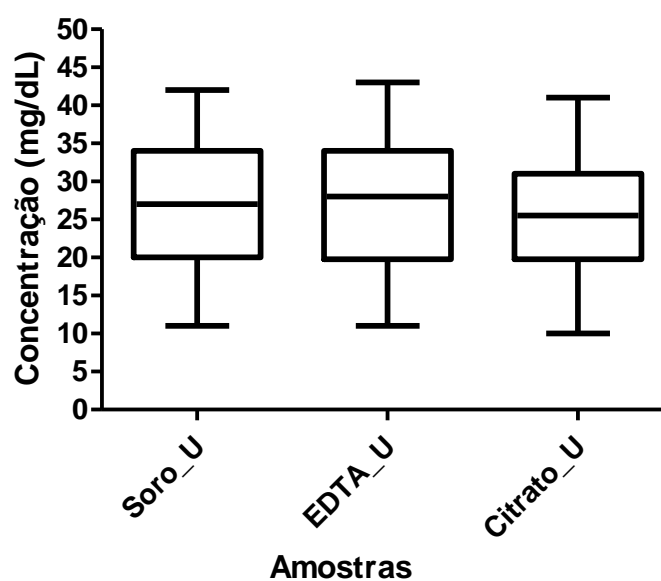
Tabela 2- Estatísticas descritivas referentes à dosagem de creatinina em soro e plasmas de EDTA e citrato de sódio

	Soro (mg/dL)	EDTA (mg/dL)	Citrato (mg/dL)
Minimum	0,50	0,49	0,36
1º quartil	0,72	0,73	0,63
Median	1,61	1,58	1,43
3º quartil	8,83	8,74	7,60
Maximum	19,57	19,35	16,35

Fonte própria

Como forma de melhor avaliar os valores mínimos e máximos e a mediana obtida nas dosagens de ureia e creatinina, foram separados em dois grupos os valores desses biomarcadores. Em um grupo foram inseridos os valores de ureia e creatinina encontrados dentro do valor de referência, e em outro grupo foram inseridos os valores de ureia e creatinina encontrados fora do padrão de normalidade. Os valores de ureia e creatinina encontrados dentro do padrão de referência estão representados, respectivamente, nas **Figuras 3 e 4**.

Figura 3- Apresentação dos valores referentes à dosagem de ureia, em soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio, encontrados dentro do padrão de referência



Fonte própria

Como se observa no gráfico boxplot da **Figura 3**, os valores das medianas encontradas nos três tipos de amostras estão próximos, e os resultados abaixo e acima da mediana também apresentam variabilidades semelhantes (**Tabela 3**). Pode-se perceber que os 25% dos resultados, entre o primeiro quartil e a

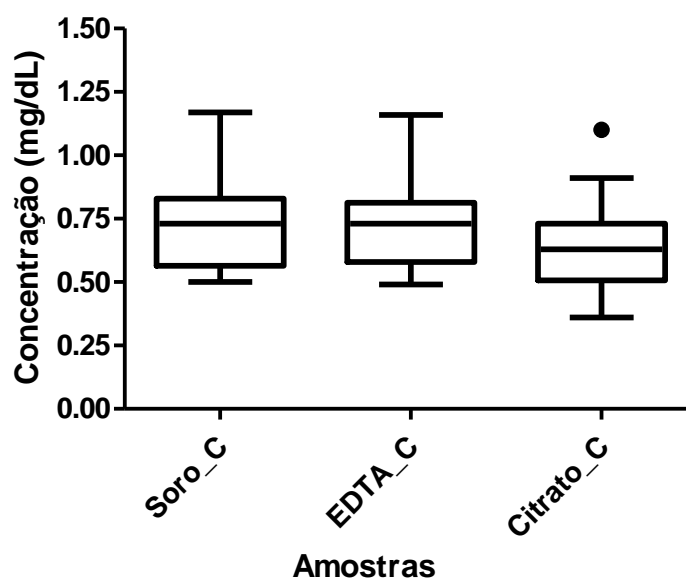
mediana, apresentam uma diferença de no máximo 8,25 mg/dL, e entre a mediana e o terceiro quartil a diferença foi até 7,0 mg/dL.

Tabela 3- Estatísticas descritivas referentes aos valores de ureia, encontrados dentro da normalidade, em soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio

	Soro (mg/dL)	EDTA (mg/dL)	Citrato (mg/dL)
Minimum	11,00	11,00	10,00
1º quartil	20,00	19,75	19,75
Median	27,00	28,00	25,50
3º quartil	34,00	34,00	31,00
Maximum	42,00	43,00	41,00

Fonte própria

Figura 4- Apresentação dos valores referentes à dosagem de creatinina, em soro e plasmas de EDTA e citrato de sódio, encontrados dentro do valor de referência



Fonte própria

Já no Boxplot da **Figura 4**, as medianas entre as amostras coletadas em soro e EDTA se diferenciavam minimamente da mediana das amostras coletadas em citrato de sódio. As dosagens com citrato de sódio apresentou um resultado discrepante (paciente 20), mas que não foi retirado para análise estatística. Em relação aos resultados das dosagens, podemos perceber que os 25% dos resultados, entre o primeiro quartil e a mediana, apresentam uma diferença de no máximo 0,17 mg/dL, já entre a mediana e o terceiro quartil podemos ter uma diferença de até 0,10 mg/dL. (**Tabela 4**).

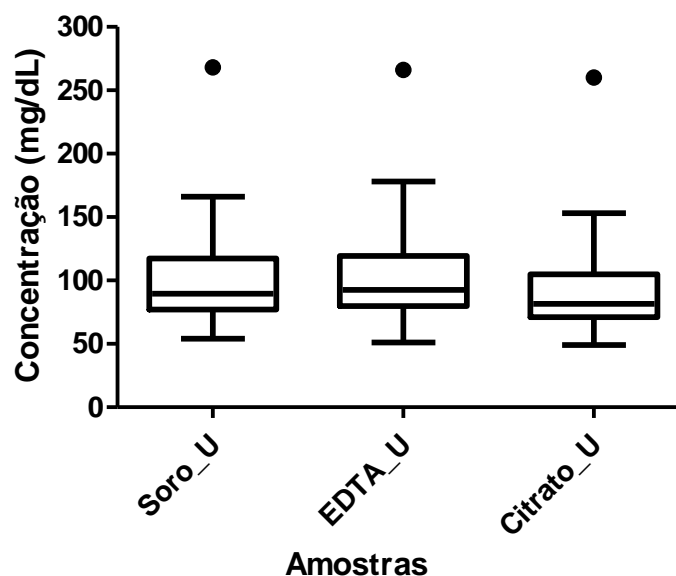
Tabela 4- Estatísticas descritivas referentes à dosagem de creatinina, encontradas dentro do valor de referência, em soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio

	Soro (mg/dL)	EDTA (mg/dL)	Citrato (mg/dL)
Minimum	0,5000	0,4900	0,3600
1º quartil	0,5650	0,5800	0,5075
Median	0,7300	0,7300	0,6300
3º quartil	0,8300	0,8125	0,7300
Maximum	1,1700	1,1600	1,1000

Fonte própria

O outro grupo analisado, com valores de ureia e creatinina fora da normalidade, também foram representados, respectivamente, nas **Figuras 5 e 6**.

Figura 5- Apresentação dos valores referentes à dosagem de ureia, em soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio, encontrados fora do valor de referência



Fonte própria

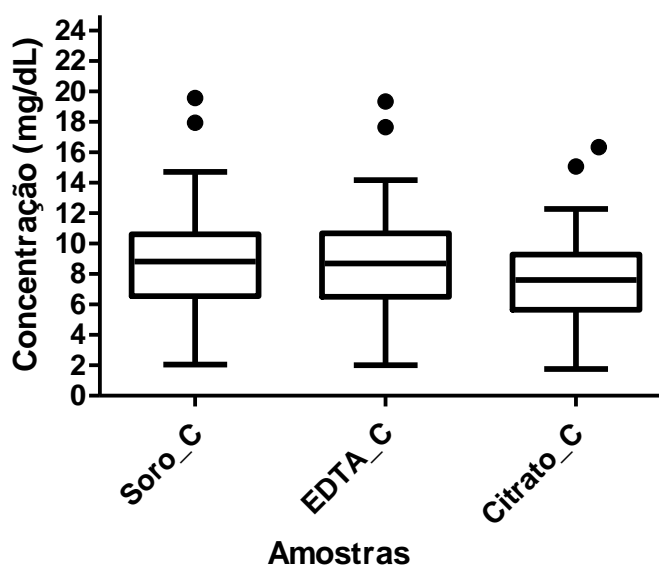
Já no Boxplot da **Figura 5**, as medianas entre as amostras coletadas em soro e EDTA diferenciavam-se das amostras coletadas em citrato, e os resultados abaixo da mediana apresentam menor variabilidade que os resultados acima. O paciente 52 apresentou resultado discrepante nas amostras coletadas em soro, EDTA e citrato de sódio. Em relação aos resultados das dosagens, podemos perceber que os 25% dos resultados, entre o primeiro quartil e a mediana, apresentam uma diferença de no máximo 12,75 mg/dL, já entre a mediana e o terceiro quartil podemos ter uma diferença de até 27,8 mg/dL. (**Tabela 5**).

Tabela 5- Estatísticas descritivas referentes à dosagem de ureia, encontradas fora do valor de referência, em soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio

	Soro (mg/dL)	EDTA (mg/dL)	Citrato (mg/dL)
Minimum	54,00	51,00	49,00
1º quartil	77,00	79,75	71,00
Median	89,50	92,50	81,50
3º quartil	117,30	119,30	104,80
Maximum	268,00	266,00	260,00

Fonte própria

Figura 6- Apresentação dos valores referentes à dosagem de creatinina, em soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio, encontrados fora do valor de referência



Fonte própria

No Boxplot da **Figura 6**, as medianas entre as três amostras coletadas em soro e EDTA diferenciavam-se das amostras coletadas em citrato de sódio, e os resultados abaixo e acima da mediana apresentam variabilidade semelhante. Os

pacientes 73 e 82 apresentaram valores discrepantes nas três amostras analisadas. Em relação aos resultados das dosagens, podemos perceber que os 25% dos resultados, entre o primeiro quartil e a mediana, apresentam uma diferença de no máximo 2,26 mg/dL, já entre a mediana e o terceiro quartil podemos ter uma diferença de até 1,97 mg/dL. (**Tabela 6**).

Tabela 6- Estatísticas descritivas referentes à dosagem de creatinina, encontradas fora do valor de referência, em soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio

	Soro (mg/dL)	EDTA (mg/dL)	Citrato (mg/dL)
Minimum	2,050	2,000	1,770
1º quartil	6,560	6,510	5,658
Median	8,825	8,705	7,605
3º quartil	10,610	10,670	9,290
Maximum	19,570	19,350	16,350

Fonte própria

Para análise estatística dos dados, como os mesmos não seguiam distribuição normal ($p < 0,0001$), foi utilizado o teste de *Wilcoxon* pareado.

No primeiro momento, foi realizada uma comparação entre os valores de ureia e creatinina séricas e plasmáticas de todas as amostras (dentro e fora dos valores de referência).

Para as comparações entre amostras coletadas em soro (padrão para análise) e em anticoagulantes (EDTA e citrato de sódio), houve diferenças estatisticamente significativas tanto nas dosagens de ureia quanto de creatinina.

Nas dosagens de ureia quando comparado soro e EDTA ($p = 0,0016$) e quando comparado soro e citrato de sódio ($p < 0,0001$), mostrou que os anticoagulantes influenciam, pelo menos quando comparados estatisticamente às amostras de soro, nas dosagens. A mesma diferença estatisticamente significativa foi observada quando comparado dosagens de creatinina sérica e em plasma com EDTA ($p = 0,0147$) e entre a creatinina sérica e em plasma com citrato de sódio ($p < 0,0001$), como observados na **Tabela 7**.

Tabela 7- Comparações estatísticas, pelo teste de *Wilcoxon* pareado*, entre as amostras de soro e plasmas com EDTA e citrato de sódio em dosagens de ureia e creatinina

	Ureia	Creatinina
Soro/ EDTA	$p = 0,0016$	$p = 0,0147$
Soro/Citrato	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

* $p < 0,05$

Fonte própria

Em um segundo momento foram realizadas análises estatísticas em cada grupo separadamente. No grupo em que as dosagens séricas foram realizadas em pacientes com valores dentro do padrão de referência, quando comparado os valores de ureia entre as amostras de soro e plasma com EDTA, observou-se não haver diferença estatisticamente significativa ($p = 0,2618$). A mesma comparação, quando realizada entre soro e citrato de sódio, apresentou diferença estatística significativa ($p < 0,0001$). Já para as dosagens de ureia de pacientes fora do padrão de referência, quando comparados estatisticamente soro e EDTA, foi observado diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0028$). Ao comparar soro e citrato de sódio para este mesmo grupo também foi encontrada diferença significativa estatisticamente ($p < 0,0001$), como mostra a **Tabela 8**.

Tabela 8- Comparações estatísticas, pelo teste de *Wilcoxon* pareado*, entre as dosagens de ureia em pacientes com valores dentro e fora do padrão de referência, analisando soro e plasmas de EDTA e citrato de sódio.

	Dentro do padrão de referência	Fora do padrão de referência
Soro/ EDTA	$p = 0,2618$	$p = 0,0028$
Soro/Citrato	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

* $p < 0,05$

Fonte própria

A mesma comparação também foi realizada para analisar os valores de creatinina. Para os pacientes com valores dentro do padrão de referência, entre as amostras de soro e plasmas foi observada diferença estatisticamente significativa nas análises de soro e EDTA ($p = 0,0170$), assim como nas análises soro e citrato de sódio ($p < 0,0001$). Na dosagem de creatinina fora do padrão de referência, quando comparados estatisticamente soro e EDTA, estes apresentavam diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0473$). O mesmo foi observado na comparação entre soro e citrato de sódio ($p < 0,0001$), como mostra a **Tabela 9**.

Tabela 9- Comparações estatísticas, pelo teste de *Wilcoxon* pareado*, entre as dosagens de creatinina em pacientes com valores fora e dentro do valor de referência, analisando soro e plasmas de EDTA e citrato de sódio.

	Dentro do padrão de referência	Fora do padrão de referência
Soro/ EDTA	$p = 0,0170$	$p = 0,0473$
Soro/Citrato	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

* $p < 0,05$

Fonte própria

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, foram avaliadas as concentrações séricas e plasmáticas de ureia e creatinina em 100 pacientes pelo método enzimático, assim como a literatura sugere, por ser um método que sofre menos interferências (30).

As 100 amostras foram analisadas em conjunto e também separadas em dois grupos, um grupo com 50 pacientes com valores de ureia e creatinina séricas dentro do padrão de referência, e outro grupo com 50 pacientes com valores de ureia e creatinina séricas fora dos padrões de referência. Foram consideradas como padrão os valores de 10 a 45 mg/dL e 0,50 a 1,20 mg/dL, para ureia e creatinina, respectivamente. Valores semelhantes ao utilizado por ALMEIDA 2014, que relata em seu trabalho valores de referência, pelo método enzimático, entre 15 e 39 mg/dL para a ureia e de 0,5 mg/dL a 1,2 mg/dL para creatinina(29).

PECES 2010, relata que ao estudar pacientes que apresentavam problemas na funcionalidade dos rins devido à presença de linfoma causado por células do sistema imune, os valores de ureia e creatinina séricas, dosados por colorimetria foram de 70 e 2,2 mg/dL, respectivamente(37). Dosagens por métodos enzimáticos, realizadas nesse estudo em 50 amostras de pacientes que apresentavam algum problema renal, e por consequência possui níveis alterados de ureia e creatinina, foram encontrados valores, de medianas, em soro de 99,98 mg/dL e 8,87 mg/dL, respectivamente. Já para os pacientes dentro do padrão de referência sem alterações renais os valores encontrados nas dosagens de ureia e creatinina, em mediana, foram 27,64mg/dL e 0,72 mg/dL, respectivamente.

O presente estudo comparou estatisticamente soro (padrão de análise) e plasmas com EDTA e citrato de sódio pelo método enzimático. No entanto os trabalhos encontrados na literatura foram, em sua maioria, realizados em testes colorimétricos, o que poderia ser considerado um interferente em termos de comparação, apesar dos valores de referência para métodos enzimáticos e colorimétricos serem semelhantes(42, 29).

Mesmo as amostras de soro serem o padrão de referência, a utilização do plasma pode ser útil por diversos motivos, como redução do número de tubos de

coleta, em casos de coletas difíceis, tanto para pacientes internados a longo prazo quanto para crianças em que o procedimento se torna, muitas vezes, é mais doloroso.

Entretanto, o uso de plasmas permanece controverso na patologia clínica pelo desconhecimento sobre a interferência dos anticoagulantes nos métodos de análise. Alguns trabalhos realizados pelo método colorimétrico relatam e discutem a presença ou não de tais interferentes.

LOPES 2012, concluiu que o citrato sódico interfere nas análises de ureia e creatinina quando comparada com as realizadas em soro, porém não foram apresentados dados estatísticos que comprovem a diferença (40). Em nosso estudo também foi observada diferença estatisticamente significativa quando comparado todos os resultados de ureia em amostras coletadas em soro e citrato de sódio ($p < 0,0001$), e entre todos os resultados de creatinina coletados em soro e citrato de sódio ($p < 0,0001$). A mesma diferença estatística foi observada quando dividimos os resultados encontrados em dois grupos (com valores dentro da referência e fora da referência), em que as comparações de ureia e creatinina, com valores dentro da normalidade, entre soro e citrato de sódio apresentaram valores ($p < 0,0001$) para ureia e creatinina ($p < 0,0001$). Para as amostras com valores alterados, a comparação entre ureia sérica e em plasma com citrato de sódico apresentou ($p < 0,0001$) e entre sérica e em plasma com citrato sódico o valor de ($p < 0,0001$).

Já SAITO 2015, apresentou, durante a semana de iniciação científica em Santa Catarina, um trabalho afirmando que o citrato sódico não interfere nos níveis de ureia e creatinina sanguíneo. Comprova tal situação ao afirmar que, em análise colorimétrica, esses biomarcadores, coletados em sangue de cães, não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparados à amostra de soro. Esses dados foram analisados pelo teste paramétrico ANOVA, porém os valores estatísticos não foram demonstrados no trabalho (32). Comparando com nosso estudo que utilizou outra metodologia estatística (teste não paramétrico de *Wilcoxon* pareado), já que os dados não seguiam distribuição gaussiana, e as análises foram realizadas por técnicas enzimáticas, observamos

diferenças estatisticamente significativas tanto nas comparações de ureia sérica e plasmática quanto nas comparações entre creatinina sérica e plasmática. Para as análises de ureia comparadas entre soro e citrato de sódio foi encontrado $p < 0,0001$, e para creatinina comparada entre soro e citrato $p < 0,0001$, o que difere do estudo de SAITO, 2015.

CONDE 2010, avaliando a função renal, por meio da dosagem plasmática (sem especificar o anticoagulante) de ureia e creatinina, por método colorimétrico, obteve como resultado valores mais elevados no grupo com DRC em diálise em comparação aos hipertensos sem danos renais. Afirma que os resultados encontrados nas dosagens plasmáticas são equivalentes aos resultados encontrados nas dosagens séricas, porém não apresenta dados estatísticos que comprovem essa semelhança (41). Em nosso estudo, realizado por método enzimático, os resultados não diferiram clinicamente, apesar da diferença estatisticamente significativa observada, quando comparados resultados obtidos em soro e resultados obtidos em plasmas com EDTA e citrato de sódio, tanto no grupo de pacientes com valores normais quanto no grupo de pacientes com valores acima do padrão de referência. O único grupo que não apresentou diferença estatística foi aquele que comparou ureia entre soro e plasma com EDTA, com valores dentro da normalidade, no qual foi obtido $p = 0,2618$.

Uma vez que o laboratório nem sempre tem acesso ao dado clínico do paciente, para observar se há ou não uma possível alteração dos valores de ureia e creatinina, e a escolha do tubo de coleta é feita antes do início da mesma, optamos também pela análise de todos os pacientes (sem doença renal e com doença renal) de forma conjunta. Tanto nas comparações de ureia e creatinina entre soro e plasmas com EDTA e com citrato de sódio foi observada diferença estatística, o que a princípio nos levaria a afirmar que tubos contendo esses anticoagulantes interfeririam na dosagem desses biomarcadores. Porém, analisando os resultados obtidos, de forma clínica, eles não apresentavam diferença, permitindo o uso dos mesmos na prática laboratorial.

7 CONCLUSÃO

Os resultados mostraram haver diferenças estatísticas significativas entre as dosagens realizadas em soro e plasmas de EDTA e citrato de sódio, tanto para a ureia quanto para a creatinina. Porém, a proximidade dos valores encontrados de ureia e creatinina em amostras de soro e plasmas mostrou não haver diferença clínica entre os mesmos. Além disso, para fins diagnósticos, esses biomarcadores devem ser avaliados em associação à taxa de filtração glomerular (TFG), o que garante a confiabilidade dos resultados.

O diagnóstico precoce por meio dos biomarcadores ureia e creatinina e o encaminhamento imediato para o nefrologista é fundamental para os pacientes portadores da DRC, pois possibilita a implementação de medidas preventivas que retardam ou mesmo interrompem a progressão da doença para estágios mais avançados.

8 REFERÊNCIAS

- 1- BARRETO, F. C. *et al.* Em busca de uma melhor compreensão da doença renal crônica: uma atualização em toxinas urêmicas. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v.36, n.2, p.221-235, 2014.
- 2- BASTOS, M. G; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v.33, n. 1, p.93-108, 2011.
- 3- SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. E-book Biomarcadores na nefrologia. São Paulo: Hugo Abensur professor livre-docente de nefrologia da faculdade de medicina da universidade de São Paulo, 144p.
- 4- SILVA, M. M. H.; BRUVEN, M. F. S. importância do cálculo da taxa de filtração glomerular na avaliação da função renal de adultos. **Revista brasileira de farmácia**, Barra dos Graças, v.92, n.3, p.160-165, 2011.
- 5- NETO, C. F. G.; CARLOSSO, I. P. Adequação da hemodiálise: estudo do K. T/V de pacientes com IRC submetidos ao tratamento hemodialítico na Unidade de diálise do Hospital da cidade de Passo Fundo, R.S. **Revista brasileira de análises clínicas**, v. 43, n.4, p.265-270, 2011.
- 6- ÁVILA, M. O. N. *et al.* Water balance, acute kidney injury and mortality of intensive care unit patients. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v.36, n. 3, p. 379-388, 2014.
- 7- ABENSUR, H. Deficiência de ferro na doença renal crônica. **Revista brasileira de hematologia e homeopatia**, São Paulo, v.32, n.2, p.95-98,2010.
- 8- STASIAK, C. E. S. *et al.* Prevalência da ansiedade em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise e diálise peritoneal. **Jornal brasileiro de nefrologia**, v.32, n.3, p.325-331, 2014.
- 9- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa nacional de saúde**. 2013. Disponível em: <

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad98/saude/metodologia.shtm> >. Acesso em: 15 agosto de 2015.

10- INSTITUTO MINEIRO DE ESTUDO E PESQUISA EM NEFROLOGIA (INEPEM), reportagem do MG TV 2015. Disponível em: <<http://g1.globo.com/mg/zona-da-mata/mgtv-2edicao/videos/t/edicoes/v/em-juiz-de-fora-campanha-busca-alertar-sobre-doenca-renal-cronica/4027945/>>.

Acessado em: 13 de agosto de 2015.

11- KIRSZTAJN, C. M. *et al.* Dia mundial do rim 2011, proteinúria e creatinina sérica testes essenciais para o diagnóstico da doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Patologia e medicina laboratorial**, Rio De Janeiro, v.47, n.2, P.100-103, 2011.

12- SODRÉ, F. L. *et al.* Avaliação da função e da lesão renal um desafio laboratorial. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n.5, p. 329-337, 2007.

13- MIZOI, C. S. *et al.* Função renal de pacientes de unidade de terapia intensiva: creatinina plasmática e proteína carreadora do retinol urinário. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 20, n.4, p. 385-393, 2008.

14- LOPEZ, M. R.; PIQUERAS, A. R. Diagnóstico precoce del fracaso renal agudo Nearly diagnosis of acute renal failure **Medicina Intensiva**, v. 34, n.5, 2010.

15- GABRIEL, I. C. *et al.* Serum cystatin C: a practical alternative for renal function evolution. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v.33, n.2, p. 261-267, 2011.

16- NERI, L. A. L. *et al.* Determinação de cistatina C como marcador de função renal. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, São Paulo, v.46, n.6, p.443-453, 2010.

17- DALTON, R. N. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, São Paulo, v.47, n.1, 2011.

- 18- SPANAUS, K. S. *et al.* Serum creatinine, cystatin C, and beta-trace praturin in diagnostic stanging and predicting progression of primary mandiabetic chronic Kidney desease. **Clinical chemistry**, new york, v.56, n.7, p. 740-749, 2010.
- 19- SOUZA, S. P. *et al.* Inverse association between serum creatinine and mortality in acute kidney injury. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v.36, n.4, p. 469-475, 2014.
- 20- PENNACCHIOTTI, G. *et al.* Impacto de lamedición de creatinina in laestimación de la velocidade de filtración glomerular. **Acta bioquímica clínica latino-americana**, Buenos Aires, v.46, n.2, p. 205-211, 2012.
- 21- GUIMARÃES, A. C. *et al.* O laboratório clínico erros pré-analíticos. **Revista do hospital de clinicas do Porto Alegre**, Porto Alegre, v.31, n.1, p.66-72, 2011.
- 22- SUMITA, G. M. Exames laboratoriais e a importância dos cuidados pré-analíticos. **Fleury medicina e saúde**, 2014.
- 23- CENTRO DE DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO ANIMAL (CDMA). **Manual de colheitas de amostras e exames em patologia clínica e anatopatologia CDMA**. Disponível em:< <http://www.cdmalaboratorio.com.br/Manual-colheita-patologia-clinica-anatomopatologia-CDMA.pdf>> . Acessado em 13 de setembro de 2015.
- 24- LABTEST. Disponível em: < <http://www.labtest.com.br>> Acesso em: 15 de julho de 2016.
- 25- BMJ *best practice*. **Avaliação da creatinina elevada**. 2014. Disponível em:< <http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/935.html>>. Acessado em: 29 de setembro de 2015.
- 26- DELANGHE, R. J. *et al.* Facusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: a report by the EFCC working group on creatinine standardization. **Clin Chem Lab Med**. v. 49, p. 977-928, 2011.

- 27- DAI, X. *et al.* Certified reference materials (GBW09170) of creatinine in human serum. **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.** v.879, p.429-435, 2011.
- 28- CUNHADAR, S. *et al.* The effect of storage time and freeze-thaw cycles on the stability of serum samples. **Biochem Med(Zagreb).** v.23, p.70-77, 2013.
- 29- ALMEIDA, M. L. **Dosagens de ureia e creatinina em soro humano através da técnica de espectroscopia ROMAN comparada com o método bioquímico.** 2014. Dissertação (mestrado em bioengenharia), universidade Camilo Castelo Branco, São José dos Campos-SP. 2014.
- 30- DELANAYE, P. *et al.* Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. **Jornal Nephrol.** 2014.
- 31- UEMURA, O. *et al.* Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children. **Clin Exp Nephrol.** v. 15, p.694-699, 2011.
- 32- SAITO M. E. *et al.* SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 25. 2015 Santa Catarina: universidade do estado de Santa Catarina, efeito do uso de diferentes anticoagulantes na rotina clínica para avaliação de perfil bioquímico em cães, 2015.
- 33- CASTRO, B. B. A. *et al.* Padronização da avaliação da função renal de ratos (*rottus norvegicus*) wistar do biotério da universidade federal de Juiz de Fora. **Jornal Brasileiro de nefrologia.** v.30, n.2, p.139-149, 2014.
- 34- DIMER, F. A. *et al.* Avaliação dos níveis de hemoglobina em pacientes com nefropatia diabética. **Revista do instituto Adolfo Lutz,** São Paulo. v.69, n.2, p.170-174, 2010.
- 35- TOLEDO, K. *et al.* Complicações associadas com biópsia renal percutânea. Experiência em Espanha 50 anos depois. **Nefrologia (Madrid),** Madrid. v.30, n.5, 2010.

- 36- SOBREIRA, D. S. *et al.* CONGRESSO BRASILEIRO DE BIOQUÍMICA, 2011 Belo Horizonte: faminas Muriaé, Determinação da creatinina em indivíduos com função renal deficitária em Muriaé-MG, 2011.
- 37- PECES, R. *et al.* Linfoma de células B tipo MALT con afectación renal y gammapatía monoclonal: presentación de un caso y revisión de la literatura **Nefrologia (Madrid)**, Madrid. v.30, n.6, 2010.
- 38- OLIVEIRA, E. P. M. *et al.* Análise da concentração e do pH do EDTA a 17% em função do tempo de armazenamento. **Revista Odontol Brasil central**, Mato Grosso, v.58, n.21, 2012.
- 39- MANUAL DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS E PLAQUETÁRIAS. **Ministério da saúde**. 2010. Disponível em:< <http://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/oai-bvs-ms-ms-35730>>. Acesso em: 20 de setembro de 2015.
- 40- LOPES, P. C. E. *et al.* Avaliação da interferência de anticoagulante citrato de sódio na determinação de biomarcadores bioquímicos. **NewsLab**, n.10, p.116-122, 2012.
- 41- CONDÉ, S. A. L. *et al.* Declínio cognitivo, depressão e qualidade de vida em pacientes de diferentes estágios da doença renal crônica. **Jornal brasileiro de nefrologia**, v.32, n.3, p.242-248, 2010.
- 42- MIZOI, C. S. *et al.* Função renal de pacientes de unidade de terapia intensiva: creatinina plasmática e proteína carreadora de retinol urinário. **Revista brasileira de terapia intensiva**, São Paulo, v.20. n.4, p.385-393, 2008.
- 43- FERNANDES, S. T. *et al.* Influencia da temperatura e do tempo de armazenamento nas drogas bioquímicas de ureia e creatinina em soro e plasma. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.53, n.6, p.648-651, 2001

9 APÊNDICE

Banco de Dados

Quadro 1- Dosagens de ureia e creatinina dos pacientes em amostras coletadas em soro e plasmas com EDTA e citrato de sódico.

Paciente	Ureia			Creatinina		
	Soro	EDTA	Citrato	Soro	EDTA	Citrato
1	17	17	17	0,53	0,51	0,44
2	40	41	35	0,87	0,82	0,72
3	17	17	17	0,75	0,74	0,65
4	14	13	13	0,75	0,74	0,69
5	34	34	31	0,96	0,94	0,83
6	34	34	32	0,71	0,67	0,62
7	19	19	18	0,65	0,63	0,55
8	42	43	41	0,94	0,96	0,87
9	25	24	24	0,50	0,49	0,41
10	31	31	29	0,61	0,61	0,54
11	29	29	27	0,75	0,74	0,66
12	34	34	30	0,90	0,88	0,76
13	36	36	35	0,81	0,81	0,74
14	27	27	26	0,52	0,52	0,45
15	27	27	25	0,83	0,80	0,73
16	28	29	25	0,52	0,52	0,50
17	25	25	23	0,54	0,53	0,51
18	24	24	22	0,83	0,80	0,73
19	11	11	10	0,54	0,53	0,51
20	38	37	31	1,17	1,16	1,10
21	31	32	30	0,62	0,61	0,56
22	20	19	21	0,64	0,63	0,56
23	27	25	27	0,61	0,62	0,51
24	33	33	31	0,53	0,51	0,46
25	19	19	19	0,60	0,63	0,55
26	41	39	35	0,55	0,58	0,50
27	18	19	16	0,75	0,73	0,63
28	33	33	28	0,89	0,84	0,72
29	28	29	28	0,88	0,85	0,83
30	40	40	38	0,77	0,74	0,67
31	41	41	39	0,78	0,78	0,73

32	24	25	24	0,93	0,92	0,82
33	41	41	39	0,74	0,70	0,65
34	33	33	30	0,72	0,73	0,63
35	26	25	23	0,77	0,74	0,64
36	19	19	18	0,53	0,52	0,44
37	13	13	11	0,63	0,58	0,55
38	32	33	29	0,81	0,83	0,70
39	35	37	34	0,92	0,90	0,79
40	15	15	14	0,55	0,53	0,36
41	23	23	21	0,81	0,79	0,72
42	37	37	33	0,79	0,75	0,66
43	15	15	12	0,55	0,55	0,49
44	34	36	34	0,99	1,02	0,91
45	23	25	23	0,60	0,58	0,49
46	27	28	23	0,70	0,73	0,61
47	20	20	17	0,60	0,62	0,54
48	27	28	24	0,50	0,53	0,45
49	34	34	30	0,90	0,93	0,83
50	21	21	20	0,57	0,59	0,49
51	17	17	17	0,53	0,51	0,44
52	40	41	35	0,87	0,82	0,72
53	17	17	17	0,75	0,74	0,65
54	14	13	13	0,75	0,74	0,69
55	34	34	31	0,96	0,94	0,83
56	34	34	32	0,71	0,67	0,62
57	19	19	18	0,65	0,63	0,55
58	42	43	41	0,94	0,96	0,87
99	25	24	24	0,50	0,49	0,41
60	31	31	29	0,61	0,61	0,54
61	29	29	27	0,75	0,74	0,66
62	34	34	30	0,90	0,88	0,76
63	36	36	35	0,81	0,81	0,74
64	27	27	26	0,52	0,52	0,45
65	27	27	25	0,83	0,80	0,73
66	28	29	25	0,52	0,52	0,50
67	25	25	23	0,54	0,53	0,51
68	24	24	22	0,83	0,80	0,73
69	11	11	10	0,54	0,53	0,51
70	38	37	31	1,17	1,16	1,10
71	31	32	30	0,62	0,61	0,56

72	20	19	21	0,64	0,63	0,56
73	27	25	27	0,61	0,62	0,51
74	33	33	31	0,53	0,51	0,46
75	19	19	19	0,60	0,63	0,55
76	41	39	35	0,55	0,58	0,50
77	18	19	16	0,75	0,73	0,63
78	33	33	28	0,89	0,84	0,72
79	28	29	28	0,88	0,85	0,83
80	40	40	38	0,77	0,74	0,67
81	41	41	39	0,78	0,78	0,73
82	24	25	24	0,93	0,92	0,82
83	41	41	39	0,74	0,70	0,65
84	33	33	30	0,72	0,73	0,63
85	26	25	23	0,77	0,74	0,64
86	19	19	18	0,53	0,52	0,44
87	13	13	11	0,63	0,58	0,55
88	32	33	29	0,81	0,83	0,70
89	35	37	34	0,92	0,90	0,79
90	15	15	14	0,55	0,53	0,36
91	23	23	21	0,81	0,79	0,72
92	37	37	33	0,79	0,75	0,66
93	15	15	12	0,55	0,55	0,49
94	34	36	34	0,99	1,02	0,91
95	23	25	23	0,60	0,58	0,49
96	27	28	23	0,70	0,73	0,61
97	20	20	17	0,60	0,62	0,54
98	27	28	24	0,50	0,53	0,45
99	34	34	30	0,90	0,93	0,83
100	21	21	20	0,57	0,59	0,49